

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003098

International filing date: 18 February 2005 (18.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-077186
Filing date: 19 February 2004 (19.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

18.02.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 1 9 日
Date of Application:

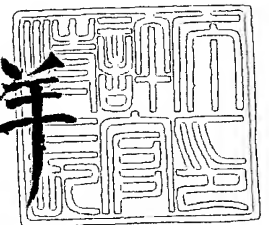
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 7 7 1 8 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 7 7 1 8 6]

出 願 人 日 本 ゼ オ ン 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 2 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



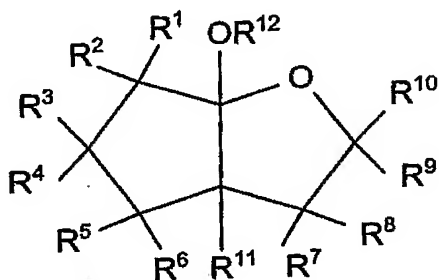
【書類名】 特許願
【整理番号】 20041009
【提出日】 平成16年 2月19日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07B 57/00
【発明者】
 【住所又は居所】 徳島県徳島市八万町大坪 2 3 2 - 1
 【氏名】 根本 尚夫
【特許出願人】
 【識別番号】 000229117
 【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目 6 番 1 号
 【氏名又は名称】 日本ゼオン株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100075351
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 内山 充
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 046983
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9717939

【書類名】 特許請求の範囲

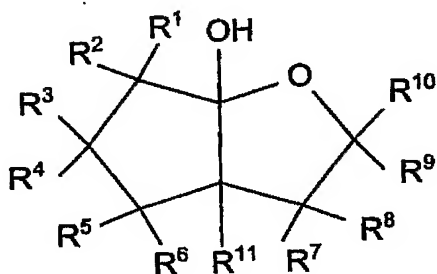
【請求項 1】

一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンからなることを特徴とする光学分割剤。

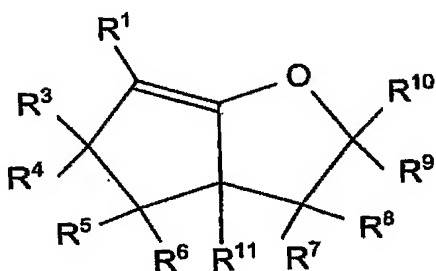
【化 1】



...[1]



...[2]



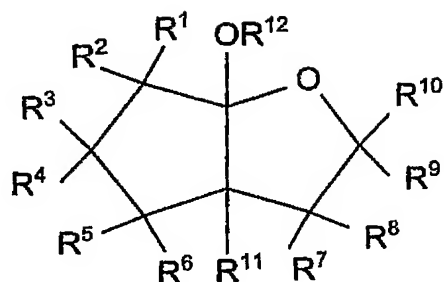
...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1~20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1~6 のアルキル基である。)

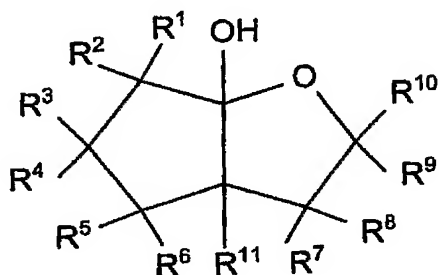
【請求項 2】

一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンと、活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して (R) 光学活性体又は (S) 光学活性体とすることを特徴とする光学活性体の製造方法。

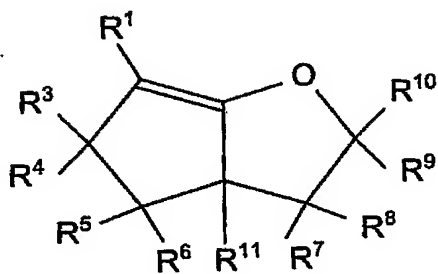
【化2】



…[1]



…[2]



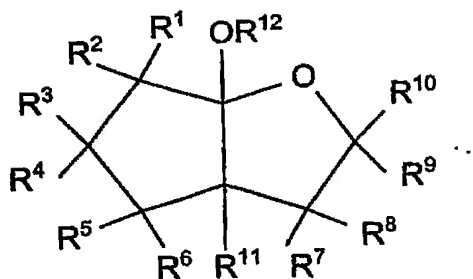
…[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基である。)

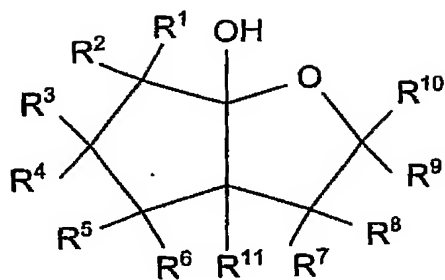
【請求項 3】

一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテン。

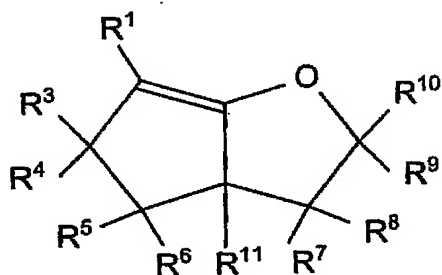
【化3】



…[1]



...[2]



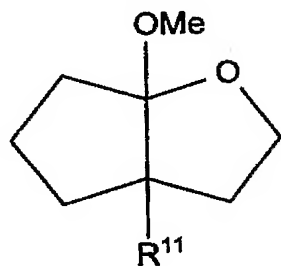
...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1 ～ 20 のアルキル基であり、 R^{11} は、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基であり、 R^2 は、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基である。)

【請求項 4】

一般式 [4] で表される 1-メトキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン。

【化 4】



...[4]

(ただし、式中、 R^{11} は、ビス (4-シクロヘキシルフェニル) メチル基、4- (9-フェナンスリル) フェニル基、4- (1-ピレニル) フェニル基、4- (5-アセナフテニル) フェニル基又は 4- (9-アンスリル) フェニル基である。)

【書類名】明細書

【発明の名称】光学分割剤、光学活性体の製造方法及び 1, 5-置換ビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学分割剤、光学活性体の製造方法及び光学活性体に関する。さらに詳しくは、本発明は、光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる光学分割剤及び光学活性体の製造方法、並びに、フルオレン構造を有する置換基を有し、光学分割剤として有用な新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品、香料、調味料などの生理活性物質には、不斉炭素原子と活性水素を有する光学活性体又はその誘導体が多い。このような化合物には光学異性体が存在するが、これらの光学異性体間では、生理活性の強度が大きく異なったり、全く異なる性質の生理活性が発現する場合がある。そのために、不斉炭素原子と活性水素を有する光学異性体混合物を、簡便かつ確実に分離して、光学純度の高い光学活性体を製造する方法の開発が望まれている。

アルコール類の光学分割を行った例としては、エステル化酵素や加水分解酵素を含む臓器などの天然の光学活性環境を利用して、光学異性体の一方のみをエステル化し、他方をアルコールのままにして、光学分割する方法が報告されている（非特許文献1、非特許文献2）。しかし、このような酵素は、化学的安定性、特に熱的安定性に乏しく、高温では使用することができず、しかも高価で大量入手が困難であることから、一般性と汎用性に欠けるという問題がある。

また、不斉炭素原子を有するカルボン酸とアルコールとを縮合させてエステルにしたのち、シリカゲルクロマトグラフィーによりそれぞれのジアステレオマーに分割したという例が報告されている（非特許文献3）。この例は、原理的にアルコールの光学分割法と考えることができる。しかし、分離度の高いジアステレオマー混合物が生成するか否かに一般通則や原理はなく、一般性と汎用性に欠けるという問題がある。

また、自然分晶などのように光学活性な外部要因を全く与えることなく2つの光学異性体を分離し得る場合は稀であり、まして分離のための一般通則などは存在しない。したがって、活性水素を有する光学活性体混合物を光学分割することが可能か否かの予想は、ほとんどの場合において非常に困難である。

ビスクロオキサオクタン環を有する優れた光学分割剤が開示されている（特許文献1）が、さらに分解能のよい光学分割剤が求められていた。

【非特許文献1】Synlett., (66), 862 (2000)

【非特許文献2】J. Org. Chem., (64), 2638 (1999)

【非特許文献3】Tetrahedron Lett., (35), 4397 (1994)

【特許文献1】WO02/072505

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる光学分割剤及び光学活性体の製造方法、並びに、フルオレン構造を有する置換基を有し、光学分割剤として有用な新規な化合物を提供することを目的としてなされたものである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

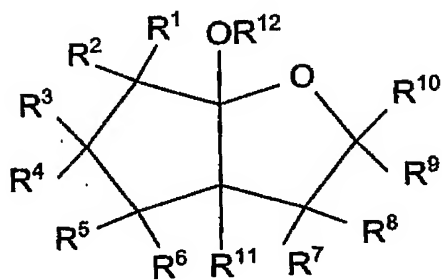
本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、5-位置に縮合多環炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基を有する1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンは、活性水素を有する光学活性体混合物と定量的に反応して1-

位置に光学活性基を有するジアステレオマー混合物となり、該ジアステレオマー混合物は容易に分離することができ、分離されたジアステレオマーは、容易に分解して光学純度の高い (R) 体と (S) 体を得ることができることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

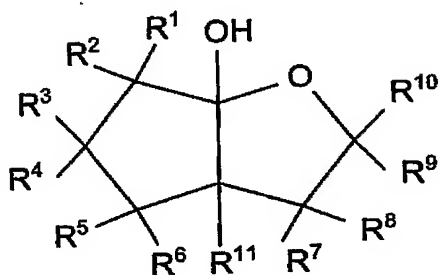
すなわち、本発明は、

(1) 一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンからなることを特徴とする光学分割剤、

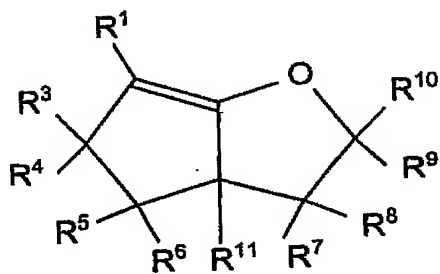
【化 1】



...[1]



...[2]

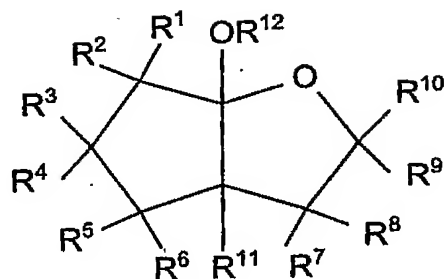


...[3]

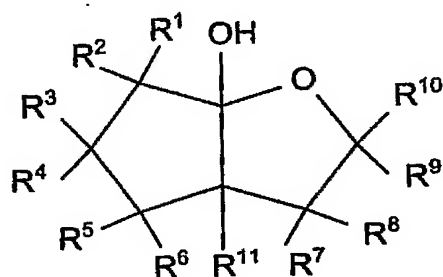
(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。)、

(2) 一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンと、活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して (R) 光学活性体又は (S) 光学活性体とすることを特徴とする光学活性体の製造方法、

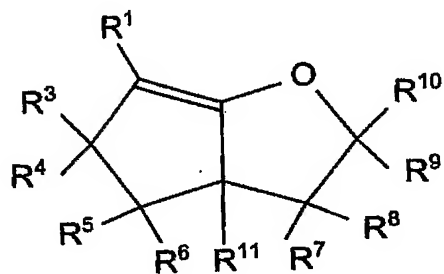
【化2】



...[1]



...[2]

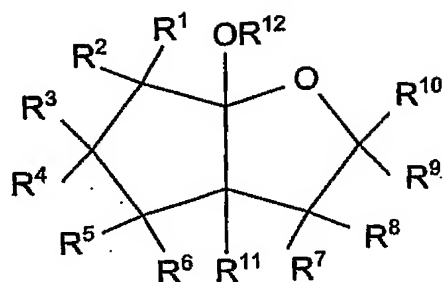


...[3]

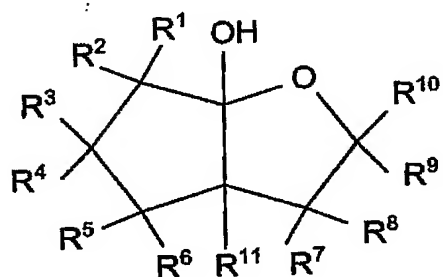
(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1～20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1～6 のアルキル基である。)、

(3) 一般式 [1] で表される 1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される 1-ヒドロキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表される ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテン。

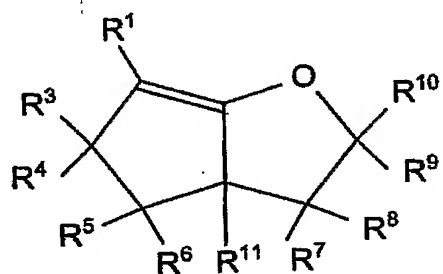
【化3】



...[1]



...[2]

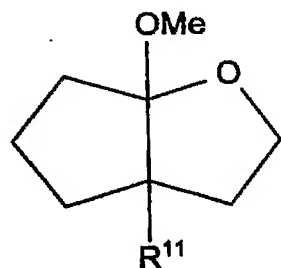


...[3]

(ただし、式中、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1～20 のアルキル基であり、 R^{11} は、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基であり、 R^{12} は、炭素数 1～6 のアルキル基である。)、及び、

(4) 一般式 [4] で表される 1-メトキシビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタ

【化4】



...[4]

(ただし、式中、 R^{11} は、ビス (4-シクロヘキシルフェニル) メチル基、4- (9-フェナンスリル) フェニル基、4- (1-ピレニル) フェニル基、4- (5-アセナフテニル) フェニル基又は 4- (9-アンスリル) フェニル基である。)、
を提供するものである。

【発明の効果】

【0005】

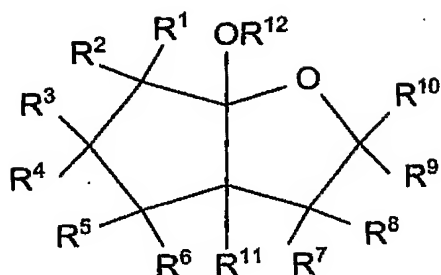
本発明の光学分割剤及び光学活性体の製造方法によれば、活性水素を有する光学活性体混合物から分離性の良好なジアステレオマー混合物を合成し、該ジアステレオマーを光学分割したのち分解することにより、光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる。5-位置にフルオレン構造を有する置換基を有する1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンは、ジアステレオマーの分離性に優れ、光学分割剤として特に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

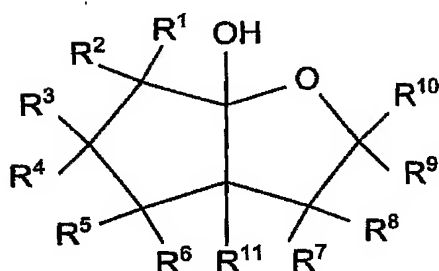
【0006】

本発明の光学分割剤は、一般式 [1] で表される1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンからなる。本発明の光学活性体の製造方法においては、一般式 [1] で表される1-アルコキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビスクロ [3. 3. 0] -2-オキサー-1-オクテンと、活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して (R) 光学活性体又は (S) 光学活性体とする。

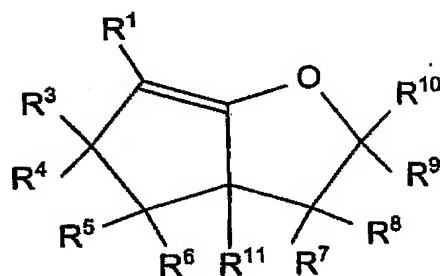
【化5】



...[1]



...[2]



...[3]

ただし、一般式 [1] ~ [3] において、 $R^1 \sim R^{10}$ は、それぞれ独立して水素又は炭素数 1 ~ 20 のアルキル基であり、 R^{11} は、縮合多環炭化水素基又は環状構造を 3 個以上有する基であり、 R^{12} は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である。

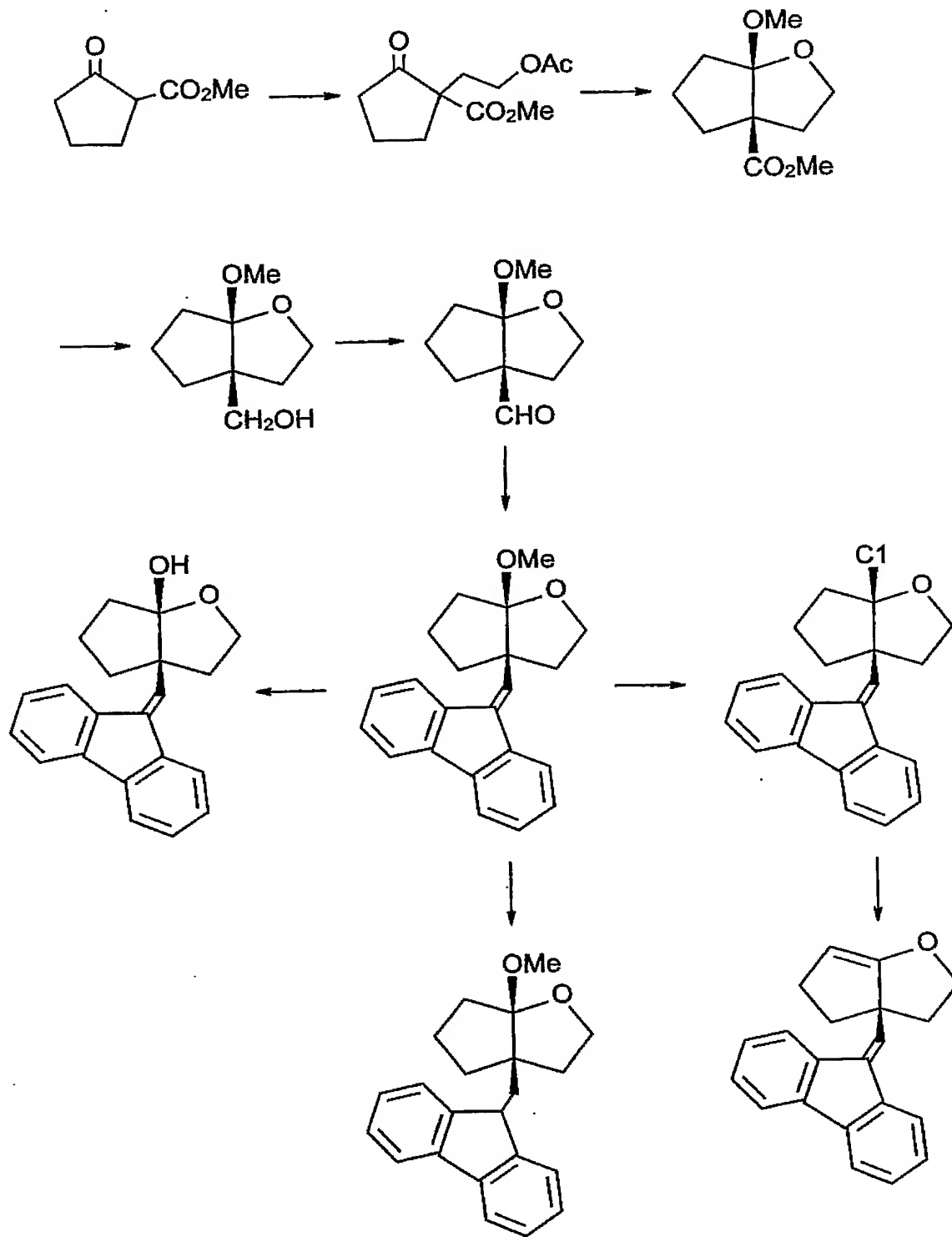
【0007】

R^{11} で表される縮合多環炭化水素基としては、例えば、ペンタレニル基、インデニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチレニル基、アセナフテニル基、アセナフテニルフェニル基、フルオレニル基、フルオレニルメチル基、フルオレニルフェニル基、フルオレニリデンメチル基、フェナレニル基、フェナンスリル基、フェナンスリルフェニル基、アンスリル基、アンスリルフェニル基、フルオランセニル基、アセフェナンスリレニル基、アセアンスリレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ピレニルフェニル基、クリセニル基、ナфтаセニル基、プレイアデニル基、ピセニル基、ペリレニル基、ペンタフェニル基、ペンタセニル基、テトラフェニレニル基、ヘキサフェニレニル基、ヘキサセニル基、ルビセニル基、コロネニル基、トリナフチレニル基、ヘプタフェニル基、ヘプタセニル基、ピランスレニル基、オバレニル基などを挙げることができる。 R^{11} で表される環状構造を 3 個以上有する基としては、例えば、トリフェニルメチル基、トリシクロヘキシルメチル基、ビス(ジフェニル)メチル基、ビス(シクロヘキシルフェニル)メチル基などを挙げることができる。これらの中で、フルオレニルメチル基又はフルオレニリデンメチル基を有する化合物は、優れた光学分割性能を有するので特に好適に用いることができる。

【0008】

R¹¹ で表される縮合多環炭化水素基がフルオレニリデンメチル基又はフルオレニルメチル基である化合物は、例えば、式〔5〕で表される反応経路にしたがって製造することができる。

【化6】



…〔5〕

2-メトキシカルボニルシクロペンタノンと酢酸2-ブロモエチルの反応により得られ

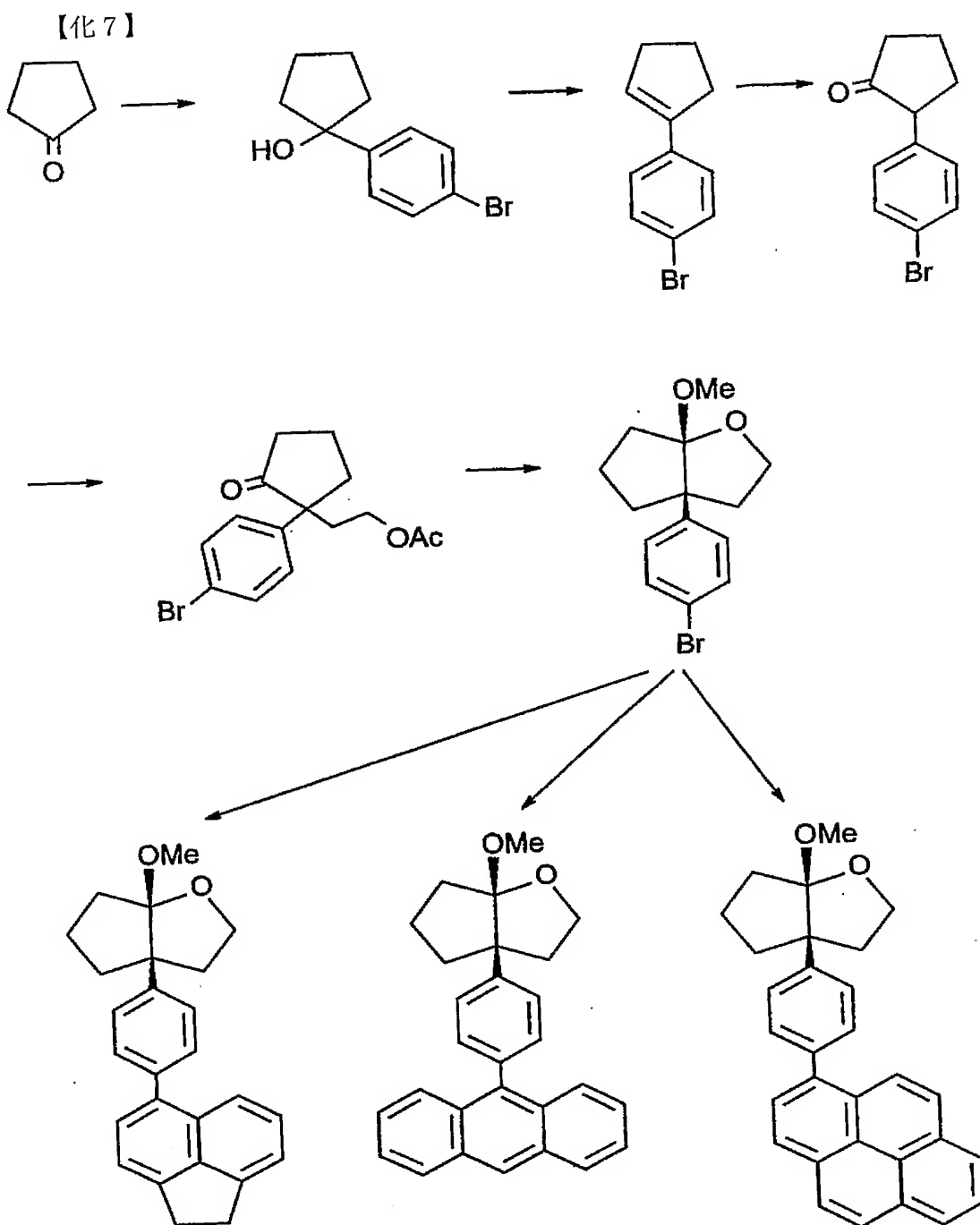
出証特 2005-3026803

る 2-(2-アセトキシエチル)-2-メトキシカルボニルシクロペンタノンの閉環反応により、1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの 5-位置のメトキシカルボニル基を還元してヒドロキシメチル基とし、さらにヒドロキシメチル基を酸化してホルミル基とし、1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとフルオレンの脱水反応により、一般式[1]で表される化合物である 1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。

1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを加水分解することにより、1-位置のメトキシ基をヒドロキシル基として、一般式[2]で表される化合物である 1-ヒドロキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを酸塩化物などと反応して、1-位置のヒドロキシル基を塩素で置換したのち脱塩化水素することにより、一般式[3]で表される化合物である 5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサー-1-オクテンを得ることができる。さらに、1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンなどに触媒の存在下において二重結合に水素添加することにより、1-メトキシ-5-フルオレニルメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンなどを得ることができる。

【0009】

R¹¹ で表される基が縮合多環炭化水素基である化合物は、例えば、式[6]で表される反応経路にしたがって製造することができる。



...[6]

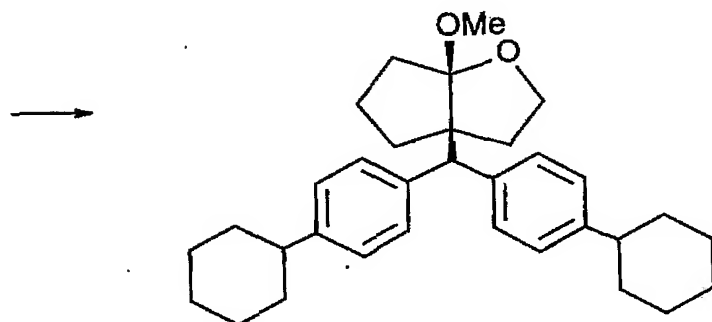
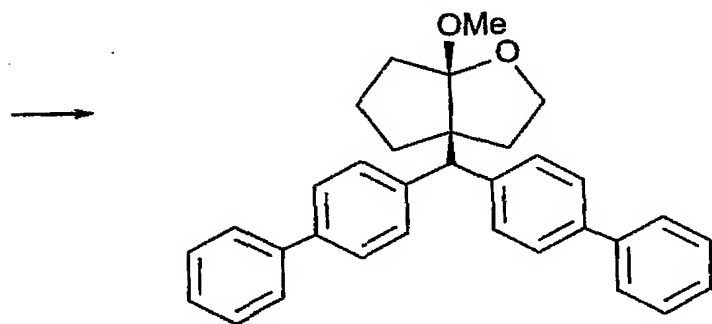
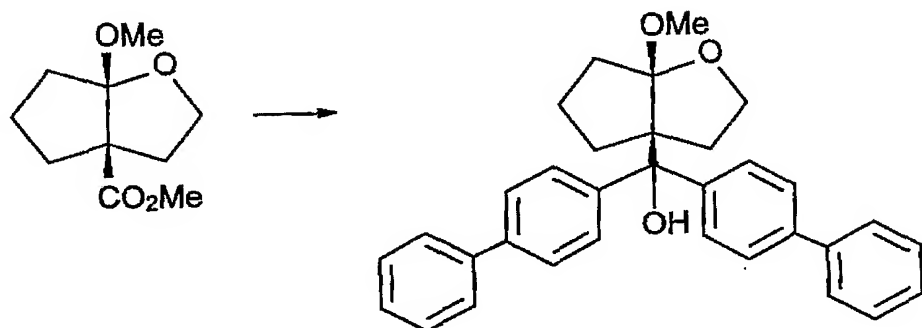
シクロペンタノンと1, 4-ジブロモベンゼンの反応により得られる1-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノールの脱水反応により、4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-フェニル)シクロペンタノールとし、さらに酸化反応により、2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノールとする。2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノールと酢酸2-ブロモエチルの反応により得られる2-(4-ブロモフェニル)-2-(2-アセトキシエチル)シクロペンタノールの閉環反応により、1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスシクロ[3. 0]-2-オキサオクタンを得る。1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスシクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタンと縮合多環炭化水素基を有するアリールボロン

酸との反応により、臭素を縮合多環炭化水素基で置換して、縮合多環炭化水素基を有する 1-メトキシ-5-フェニルビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン誘導体を得ることができる。

【0010】

R¹¹ で表される基が環状構造を 3 個以上有する基である化合物は、例えば、式 [7] で表される反応経路にしたがって製造することができる。

【化 8】



...[7]

式 [4] で表される反応経路で合成された 1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンとビフェニルマグネシウムブロミドを反応して、1-メトキシ-5-ビス (4-ビフェニル) ヒドロキシメチルビシクロ [3. 3. 0]

ー2-オキサオクタンとし、還元することにより、1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。さらに、1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンに触媒存在下において水素添加することにより、1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを得ることができる。

【0011】

本発明方法により分離することができる活性水素を有する光学活性体としては例えば、光学活性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどを挙げることができる。光学活性アルコールとしては、例えば、光学活性を有するアルキルアルコール、アセチレンアルコール、オレフィンアルコール、芳香族アルコール、ヒドロキシアルデヒド、ヒドロキシケトン、ヒドロキシカルボン酸、ヒドロキシエステル、ヒドロキシジスルフィド、アミノアルコール、保護アミノアルコール、ヒドロキシチオエーテル、ヒドロキシチオエステル、ヒドロキシチオケトン、ニトロアルコール、ニトリルアルコール、エポキシアアルコール、ヒドロキシエーテル、ヒドロキシルホン酸エステル、ハロゲノアルコール、アミドアルコール、ヒドロキシカーボネート、オキシム基含有アルコール、オキシムエーテル基含有アルコール、イソシアナトアルコール、ヒドロキシリン酸エステル、チアゾール含有アルコール、オキサゾール含有アルコール、イミダゾール含有アルコール、トリアゾール含有アルコール、テトラゾール含有アルコール、保護イミダゾール含有アルコール、保護トリアゾール含有アルコール、保護テトラゾール含有アルコール、イミダゾール塩含有アルコール、トリアゾール塩含有アルコール、テトラゾール塩含有アルコール、ヒドロキシカルボン酸塩、ヒドロキシ酸無水物、スルホキシド基含有アルコール、ヒドロキシチアル、ニトロソアルコール、アゾ基含有アルコール、ヒドロキシイミン、ヒドロキシアジド、アミノアルコール塩などを挙げることができる。これらの光学活性アルコールは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。

【0012】

具体的な化合物としては、例えば、1-フェニルエタノール、1-フェニル-1, 2-エタンジオール、1-フェニル-1, 2-エタンジオール-2-トシレート、3-クロロ-1, 2-プロパンジオール、1-フルオロ-3-ベンチルオキシ-2-プロパノール、1-フルオロ-3-ヘキシルオキシ-2-プロパノール、1-フルオロ-3-ヘプチルオキシ-2-プロパノール、1, 2-プロパンジオール-1-トシレート、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオール、2-アミノ-1-ブタノール、1, 4-ジメトキシ-2, 3-ブタンジオール、2-ペンタノール、2, 4-ペンタンジオール、2-ヘキサノール、2-ヘプタノール、2, 6-ジメチル-3, 5-ヘプタンジオール、1-フルオロ-2-オクタノール、2-ノナノール、1-フルオロ-2-デカノール、酢酸2-ヒドロキシ-1, 2, 2-トリフェニルエチル、乳酸エチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル、2-ヒドロキシプロピオン酸エチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸メチル、3-ヒドロキシ酪酸エチル、3-ヒドロキシ酪酸t-ブチル、4-プロモ-3-ヒドロキシ酪酸メチル、3-ヒドロキシ酪酸ナトリウム、パントテニルアルコール、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール、メントール、ボルネオール、2-アミノ-2-フェニルエタノール、2, 3-グリセロールカーボネートトシレート、2, 3-グリセロールカーボネート-3-ニトロベンゼンスルホネート、ヒドロベンゾイン、ノルエフェドリン、1, 1'-ビ-2-ナフトール、4, 4a, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4a-メチル-2(3H)-ナフタレノンなどを挙げることができる。

【0013】

光学活性アミンとしては、例えば、光学活性を有するアミノアルコール、アセチレン含有アミン、オレフィン含有アミン、芳香族アミン、アミノアルデヒド、アミノケトン、保護アミノ基含有アミン、アミノ酸エステル、アミノチオエーテル、アミノチオエステル、アミノチオケトン、ニトロアミン、ニトリルアミン、アミノエポキシ、エーテル含有アミ

ン、スルホン酸エステル含有アミン、ハロゲノアミン、アミド基含有アミン、カーボネート含有アミン、オキシム基含有アミン、オキシムエーテル基含有アミン、イソシアナトアミン、リン酸エステル含有アミン、チアゾール含有アミン、オキサゾール含有アミン、イミダゾール含有アミン、トリアゾール含有アミン、テトラゾール含有アミン、保護イミダゾール含有アミン、保護トリアゾール含有アミン、保護テトラゾール含有アミン、イミダゾール含有アミン、保護トリアゾール含有アミン、保護テトラゾール含有アミン、スルホキシド基含有アミン、チアル基含有アミン、ニトロソアミン、アゾ基含有アミン、イミノ基含有アミン、アジド基含有アミン、ジスルフィド含有アミン、アミノ酸塩などを挙げることができる。これらの光学活性アミンは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。具体的な化合物としては、例えば、2-メチルブチルアミン、1-シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、cis-N-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン、1, 2-ジフェニルエチレンジアミンなどを挙げることができる。

【0014】

光学活性カルボン酸としては、例えば、光学活性を有するアルキルカルボン酸、アセチレンカルボン酸、オレフィン含有カルボン酸、芳香族カルボン酸、アルデヒド含有カルボン酸、エステル基含有カルボン酸、ジスルフィド含有カルボン酸、ケトカルボン酸、アミノ酸、保護アミノ酸、チオエーテル含有カルボン酸、チオエステル含有カルボン酸、チオケトン含有カルボン酸、ニトロ基含有カルボン酸、ニトリル基含有カルボン酸、エポキシ基含有カルボン酸、エーテル含有カルボン酸、スルホン酸エステル含有カルボン酸、ハロゲノカルボン酸、アミド基含有カルボン酸、カーボネート含有カルボン酸、オキシム基含有カルボン酸、オキシムエーテル基含有カルボン酸、イソシアナトカルボン酸、リン酸エステル含有カルボン酸、チアゾール含有カルボン酸、オキサゾール含有カルボン酸、イミダゾール含有カルボン酸、トリアゾール含有カルボン酸、テトラゾール含有カルボン酸、保護イミダゾール含有カルボン酸、保護トリアゾール含有カルボン酸、保護テトラゾール含有カルボン酸、酸無水物含有カルボン酸、イミダゾール塩含有カルボン酸、トリアゾール塩含有カルボン酸、テトラゾール塩含有カルボン酸、スルホキシド基含有カルボン酸、チアル基含有カルボン酸、ニトロソ基含有カルボン酸、アゾ基含有カルボン酸、イミノ基含有カルボン酸、アジド基含有カルボン酸、アミノ酸塩などを挙げることができる。これらの光学活性カルボン酸は、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。具体的な化合物としては、例えば、 α -メトキシフェニル酢酸、2-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸、2-フェニルプロピオン酸、[[(フェニルアミノ) カルボニル] オキシ] プロピオン酸、エポキシコハク酸、2-アミノ酪酸、2-フェニル酪酸、3-ヒドロキシテトラデカン酸、cis-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸、 α -フェニルグリシン、p-ヒドロキシフェニルグリシン、N-(3, 5-ジニトロベンゾイル)- α -フェニルグリシン、テトラヒドロ-2-フランカルボン酸などを挙げることができる。

【0015】

光学活性チオールとしては、例えば、光学活性を有するアルキルメルカプタン、アセチレンメルカプタン、オレフィンメルカプタン、芳香族メルカプタン、メルカプトアルデヒド、メルカプトケトン、メルカプトカルボン酸、アミノメルカプタン、保護アミノメルカプタン、メルカプトチオエーテル、メルカプトチオエステル、メルカプトチオケトン、ニトロメルカプタン、ニトリルメルカプタン、エポキシメルカプタン、メルカプトエーテル、メルカプトスルホン酸エステル、ハロゲノメルカプタン、アミドメルカプタン、メルカプトカーボネート、オキシム基含有メルカプタン、オキシムエーテル基含有メルカプタン、メルカプトカルボン酸エステル、イソシアナトメルカプタン、メルカプトリン酸エステル、チアゾール含有メルカプタン、オキサゾール含有メルカプタン、イミダゾール含有メルカプタン、トリアゾール含有メルカプタン、テトラゾール含有メルカプタン、保護イミダゾール含有メルカプタン、保護トリアゾール含有メルカプタン、保護テトラゾール含有メルカプタン、イミダゾール塩含有メルカプタン、トリアゾール塩含有メルカプタン、テ

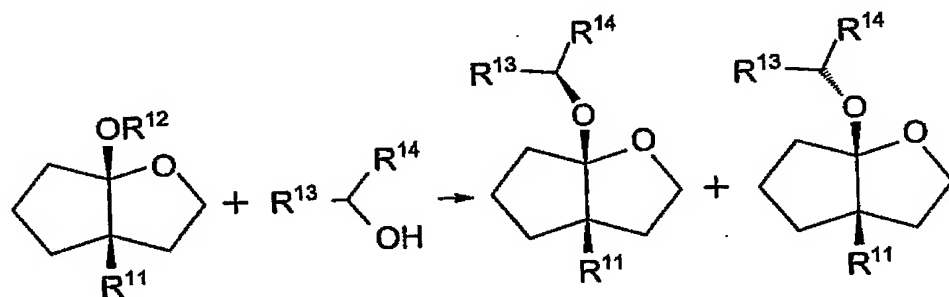
トラゾール塩含有メルカプタン、メルカプトカルボン酸塩、メルカプト酸無水物、スルホキシド基含有メルカプタン、メルカプトチアル、ニトロソメルカプタン、アゾ基含有メルカプタン、メルカプトイミン、メルカプトアジド、アミノメルカプタン塩などを挙げることもできる。これらの光学活性チオールは、直鎖状構造のものでも、環状構造のものであってもよい。具体的な化合物としては、例えば、ペンタン-2-チオールなどを挙げることもできる。

【0016】

本発明の一般[1]で表される1-アルコキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン及び一般式[2]で表される1-ヒドロキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの1-位置の置換基と5-位置の置換基は*c i s*形であり、1-位置の置換基と5-位置の置換基が*t r a n s*形の化合物はほとんど存在しない。また、一般式[3]で表されるビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクテンの二重結合に付加反応が起こって1-位置に置換基が導入されたとき、1-位置の置換基と5-位置の置換基は*c i s*形であり、1-位置の置換基と5-位置の置換基が*t r a n s*形の化合物はほとんど生成しない。

本発明方法において、一般式[1]で表される1-アルコキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと、 $R^{13} R^{14} \text{CHOH}$ で表されるラセミ体の光学活性アルコールを反応させると、式[8]で示すように1-位置においてエーテル交換反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。なお、次式においては、簡略化のために $R^1 \sim R^{10}$ がすべて水素である化合物として示す。

【化9】



...[8]

【0017】

一般式[1]で表される1-アルコキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと、 $R^{15} R^{16} \text{CHNH}_2$ で表されるラセミ体の光学活性アミンを反応させると、同様に1-位置においてアミノ化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。一般式[1]で表される1-アルコキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと、 $R^{17} R^{18} \text{CHCOOH}$ で表されるラセミ体の光学活性カルボン酸を反応させると、同様に1-位置においてエステル化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。一般式[1]で表される1-アルコキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと、 $R^{19} R^{20} \text{CHSH}$ で表されるラセミ体の光学活性チオールを反応させると、同様に1-位置においてチオエーテル化反応が起こり、2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。

本発明方法において、一般式[2]で表される1-ヒドロキシビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと、ラセミ体の光学活性アルコール、ラセミ体の光学活性アミン、ラセミ体の光学活性カルボン酸又はラセミ体の光学活性チオールとを反応させると、エーテル化反応、アミノ化反応、エステル化反応又はチオエーテル化反応が起こって、いずれも2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。また、一般式[3]で表されるビ

シクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクテンと、ラセミ体の光学活性アルコール、ラセミ体の光学活性アミン、ラセミ体の光学活性カルボン酸又はラセミ体の光学活性チオールとを反応させると、二重結合への付加反応が起こって、いずれも2種のジアステレオマーからなる混合物が生成する。

【0018】

本発明方法においては、ビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン構造の1-位置に光学活性基を有するジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離する。各ジアステレオマーに分離する方法に特に制限はなく、例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、擬似移動相型クロマト分離装置などを挙げることができる。ジアステレオマーは、化学的性質及び物理的性質が異なるので、適切な方法を選ぶことにより、効率的に分離することができる。

本発明方法においては、分離されたジアステレオマーの少なくとも一つを分解して、(R) 光学活性体又は (S) 光学活性体とする。ジアステレオマーの分解方法に特に制限はなく、例えば、酸触媒又は塩基触媒存在下の加アルコール分解、加水分解などを挙げることができる。ジアステレオマーを加アルコール分解することにより、光学純度の高い光学活性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどの活性水素を有する光学活性体と、一般式 [1] で表される1-アルコキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンを得ることができる。ジアステレオマーを加水分解することにより、光学純度の高い光学活性アルコール、光学活性アミン、光学活性カルボン酸、光学活性チオールなどの活性水素を有する光学活性体と、一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンを得ることができる。分解により生成した一般式 [1] で表される1-アルコキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビスシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンは、ジアステレオマー混合物の調製に繰り返して使用することができる。

【実施例】

【0019】

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

なお、実施例において、物性の測定は下記の方法により行った。

(1) 融点

微量融点測定装置 [(株) 柳本製作所、MP-S3] を用いて測定し、補正は行わなかった。

(2) 赤外吸収スペクトル

フーリエ変換赤外分光光度計 [日本電子 (株)、FT-IR/420] を用いて測定し、 cm^{-1} の単位で記した。

(3) ^1H 及び ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル

核磁気共鳴装置 [日本電子 (株)、AL300] を用いて 300MHz (^1H)、 75MHz (^{13}C) 又は核磁気共鳴装置 [日本電子 (株)、AL400] を用いて 400MHz (^1H)、 100MHz (^{13}C) で測定した。測定温度 25°C 、測定溶媒は重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシランを内部標準として δ 値で記した。

(4) 質量分析

高分解能質量分析計 [日本電子 (株)、JMS-DX303] を用いて分析した。

(5) 元素分析

元素分析計 [(株) 柳本製作所、CHNコーダーMT-3] を用いて分析した。

(6) 液体クロマトグラフィー

高効率液体クロマトグラフ [日本ウォーターズ (株)、Waters-600システム] と示差屈折計 [Waters-2414] を用いて測定した。

(7) 比旋光度

デジタル旋光計 [日本分光 (株)、DIP-370] を用いて測定した。

また、反応には下記の試薬を用い、すべての反応はアルゴン雰囲気中で行った。

- (1) 塩化メチレン：五酸化リン上で蒸留した。
- (2) 乾燥アセトン：炭酸カリウム上で乾燥した。
- (3) 乾燥ピリジン：水素化カルシウム上で蒸留した。
- (4) 乾燥テトラヒドロフラン：関東化学（株）より購入した。

【0020】

実施例 1

(1) (±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステルの合成

2-オキソシクロペンタンカルボン酸 31.0 g (0.218 モル) と酢酸 2-ブロモエチル 40.0 g (0.240 モル) の乾燥アセトン (500 mL) 溶液に炭酸カリウム 45 g (0.327 モル) を加えて懸濁液を調製し、60℃で24時間撹拌した。室温まで放冷したのち濾過し、濾液を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、塩酸 (0.1 モル/L)、水、飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸ナトリウム上で乾燥した。次いで、減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比 3/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル 34.8 g (0.152 モル) を無色透明の液体として得た。収率 70% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃) : 2958, 1735, 1435, 1232.

¹H NMR (400 MHz)

4.19 (dt, J=11.2, 6.8 Hz, 1H) one of CH₂OAc
 4.08 (dt, J=11.2, 6.8 Hz, 1H) one of CH₂OAc
 3.70 (s, 3H) CO₂CH₃
 2.56 (ddd, J=12.6, 6.8, 2.0 Hz, 1H) one of CH₂-C=O
 2.45 (dd, J=6.8, 4.8 Hz, 1H)
 2.41 (d, J=8.4, 4.8 Hz, 1H)
 2.31 (dd, J=14.4, 6.8 Hz, 1H)
 2.25 (dd, J=14.4, 8.4 Hz, 1H)
 2.00 (s, 3H) OCOCH₃

2.06-1.67 (m, 3H)

¹³C NMR (100 MHz)

213.8 (C) ケトン C=O の炭素
 170.8 (C) エステル C=O の炭素
 170.6 (C) エステル C=O の炭素
 60.9 (CH₂) OAc に隣接するメチレン炭素
 58.5 (C) 4級炭素
 52.7 (CH₃) CO₂Me のエステルのメチル炭素
 37.5 (CH₂)
 32.8 (CH₂)
 32.5 (CH₂)
 20.9 (CH₃) methyl carbon of Acetate
 19.7 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₁₁H₁₆O₅ (M⁺) 228.0998.

Found: 228.0979.

(2) (±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルピシクロ [3.3.0]-2-オキサオクタン の合成

(±)-1-(2-アセトキシエチル)-2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチルエステル 22.8 g (0.1 モル) のメタノール (100 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸-水相物 86 mg (0.5 ミリモル) を加え、60℃で4時間撹拌した。次いで

、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（体積比5／1）を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン17.4g（76.3ミリモル）を無色透明な液体として得た。収率87%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃) : 2952, 1734, 1435, 1274.

¹H NMR (400MHz)

3.95 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 2H) 5員環内の酸素の隣のCH₂

3.70 (s, 3H) CO₂Meのメチル基

3.26 (s, 3H) C-OMeのメチル基

2.75 (dt, J=12.8, 4.4 Hz, 1H)

2.45 (ddd, J=12.8, 10.4, 8.6 Hz, 1H)

2.08 (dd, J=10.4, 4.4 Hz, 1H)

1.82-1.80 (m, 1H)

1.76-1.56 (m, 4H)

¹³C NMR (100MHz)

174.0 (C) CO₂MeのC=O炭素

120.3 (C) -O-C-OMeのアセタール4級炭素

67.9 (CH₂) CH₂-O-の5員環内の酸素隣接のメチレン炭素

62.3 (C) C-CO₂Meの4級炭素

52.2 (CH₃) Meのメチル炭素

51.3 (CH₃)

37.2 (CH₂)

35.8 (CH₂)

34.1 (CH₂)

22.7 (CH₂)

EI-HRMS (EI) Calcd for C₁₀H₁₆O₄ (M⁺) 200.1049. Found: 200.1050.

(3) (±)-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの合成

(±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン10.0g（50ミリモル）のテトラヒドロフラン（50mL）溶液を、0℃に冷却した水素化リチウムアルミニウム1.85g（50ミリモル）のテトラヒドロフラン（50mL）懸濁液に滴下し、0℃で1時間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン／水（体積比1／1）2mLを少量ずつ加えて反応を停止させ、エーテル200mLと水200mLを加えた。得られた水層をエーテル150mLずつを用いて3回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン／酢酸エチル（体積比3／1）を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、（±）-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン7.74g（45ミリモル）を無色透明の液体として得た。収率90%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃) : 3536, 2926, 1510, 1449

¹H NMR (400 MHz)

3.87 (dt, J=8.0, 2.0 Hz, 1H) 環内酸素の隣のCH₂のひとつ

3.74 (ddd, J=10.2, 8.0, 6.4 Hz, 1H) 環内酸素の隣のCH₂のひとつ

3.55 (s, 2H) 側鎖のCH₂OHのメチレン水素

3.02 (br s, 1H) OH

2.11 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H)

2.08 (dd, J=6.0, 2.4 Hz, 1H)

1. 72 (ddd, $J=11.2, 10.2, 8.0$ Hz, 1H)
 1. 67 (dd, $J=8.0, 3.6$ Hz, 1H)
 1. 64 (dd, $J=3.6, 2.4$ Hz, 1H)
 1. 58 (ddd, $J=11.2, 8.0, 6.0$ Hz, 1H)
 1. 54-1. 45 (2H, m)
 ^{13}C NMR (100 MHz)

119.3 (C)

66.9 (CH_2)

66.4 (CH_2)

55.8 (C)

50.7 (CH_3)

37.4 (CH_2)

35.1 (CH_2)

35.0 (CH_2)

21.8 (CH_2)

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ 172.1099. Found
 : 172.1096.

(4) (±)-1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ [3.3.0]-2-オキサオク
 タンの合成

二塩化オキサリル 3.87 g (30.5ミリモル)の乾燥塩化メチレン (200 mL) 溶液に、ジメチルスルホキシド 2.72 g (34.9ミリモル)の乾燥塩化メチレン (20 mL) 溶液を -78°C で5分間かけて滴下した。この反応混合物の溶液に、(±)-1-メトキシ-5-ヒドロキシメチルビシクロ [3.3.0]-2-オキサオクタン 5 g (29ミリモル)の乾燥塩化メチレン (50 mL) 溶液を -78°C で徐々に滴下した。 -78°C で1時間攪拌したのち、トリエチルアミン 8.8 g (87.2ミリモル)を加え、徐々に昇温させ、室温で1時間攪拌を続けた。得られた混合物に水 100 mLを加え、エーテル 150 mLずつを用いて3回抽出した。集めた有機層を塩酸 (0.1モル/L) 50 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 3/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ [3.3.0]-2-オキサオクタン 4.70 g (27.6ミリモル) を無色透明の液体として得た。収率 95%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl_3): 2955, 1768, 1452.

^1H NMR (400 MHz)

9.44 (s, 1H)

3.99 (td, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H)

3.86 (ddd, $J=10.4, 8.4, 6.4$ Hz, 1H)

3.26 (s, 3H)

2.66 (ddd, $J=12.8, 6.0, 2.4$ Hz, 1H)

2.24 (ddd, $J=12.8, 11.2, 6.8$ Hz, 1H)

2.14 (ddd, $J=11.2, 6.0, 1.6$ Hz, 1H)

1.84 (dd, $J=12.0, 6.8$ Hz, 1H)

1.75 (td, $J=12.0, 6.0$ Hz, 1H)

1.67 (dd, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1H)

1.64 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 2H)

1.46 (ddd, $J=12.8, 6.0, 1.6$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz)

200.1 (C)

121.4 (C)

67. 7 (CH₂)

65. 2 (C)

51. 3 (CH₃)34. 9 (CH₂)34. 2 (CH₂)32. 5 (CH₂)23. 3 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₉H₁₄O₃ 170. 0943. Found: 170. 0938.

(5) (+) -1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン
の合成

攪拌機と還流冷却管をつけたフラスコに、(±) -1-メトキシ-5-(2-プロペニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 300 g の乾燥トルエン (350 mL) 溶液を仕込み、モレキュラーシーブ 5A 300 g と ((1S) -エンド) -(-) -ボルネオール 228 g を加え、還流冷却管内にモレキュラーシーブ 4A 6, 000 g を充填した。混合物を 110℃ で 10 時間攪拌下に加熱し、生成するメタノールをモレキュラーシーブ 4A に吸着させた。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、残渣として粗製 1-((1S) -エンド) -(-) -ボルニルオキシ) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 520 g を得た。得られた残渣を、ヘキサン/エーテル (体積比 40/1) を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、R_f 値の大きいジアステレオマー ([α]_D²⁵ = -74. 2, c 1. 05, CHCl₃) 171 g と、R_f 値の小さいジアステレオマー ([α]_D²⁵ = +5. 6, c 0. 84, CHCl₃) 189 g を得た。

得られた R_f 値の大きいジアステレオマーの塩化メチレン (200 mL) 溶液に、メタノール 16. 2 g とピリジウム p-トルエンスルホン酸 14. 0 g を添加し、室温で 30 分攪拌した。反応混合液を飽和食塩水で洗浄したのち、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 19/1) を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(+)-1-メトキシ-5-(2-プロペニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 92 g を得た。

(+) -1-メトキシ-5-(2-プロペニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 80 g (0. 439 モル、[α]_D²⁵ = +54. 8, c 0. 80, CHCl₃) のベンゼン (800 mL) 溶液に、ジクロロビス (ベンゾニトリル) パラジウム (II) 11. 8 g (30. 8 ミリモル) を室温に加え、30 分間攪拌したのち、トリエチルアミン 9 mL を加えて、さらに 10 分間室温で攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 20/1) を溶出液として、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(+)-1-メトキシ-5-(1-プロペニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 64. 2 g (0. 353 モル) を無色油状の液体として得た。収率 80% であった。

得られた (+)-1-メトキシ-5-(1-プロペニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン 55 g (0. 302 モル) の塩化メチレン (275 mL) 溶液に、-78℃ でオゾン-酸素気流を 16 時間通じた。オゾン化終了後、-78℃ で反応溶液に乾燥窒素を 30 分間通じて過剰のオゾンを追出し、メチルスルフィド 38. 3 mL を加え、室温になるまで攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレンを用いて生成物を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 8/1) を溶出液として、シリカゲルを用いたショートカラムによって残渣中の高極性側の副成物を除去し、(+)-1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン ([α]_D²⁵ = +90. 5, c 2. 02, CHCl₃) を無色油状の液体として得た。

(6) (±) -1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3. 3. 0] -2-

ーオキサオクタン合成

フルオレン3.1g (18.7ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(50mL)溶液に、ブチルリチウムの2.44モル/Lヘキサン溶液10.6mL (25.9ミリモル)を0℃で滴下し、0℃で30分間攪拌したのち、(±)-1-メトキシ-5-ホルミルビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン4.0g (23.5ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(30mL)溶液を加え、60℃で6時間攪拌して水を加えた。この反応混合物をエーテル150mLずつを用いて3回抽出し、集めた有機層を塩酸(0.1モル/L)50mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた残渣は、ヘキサン/酢酸エチル(体積比5/1)を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン6.50g (20.5ミリモル)を無色の液体として得た。収率87%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 3055, 2960, 2830, 1634, 1447

¹H NMR (400MHz)

7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H)
7.80 (d, J=6.4 Hz, 1H)
7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H)
7.72 (d, J=6.4 Hz, 1H)
7.60 (s, 1H)
7.40 (t, J=6.4 Hz, 2H)
7.34 (t, J=7.6 Hz, 2H)
4.07 (td, J=8.0, 4.8 Hz, 1H)
3.93 (dt, J=8.0, 8.0 Hz, 1H)
3.51 (s, 3H)
2.64 (dt, J=12.0, 7.6 Hz, 1H)
2.48 (ddd, J=12.0, 7.6, 4.8 Hz, 1H)
2.45-2.23 (m, 3H)
1.85-1.72 (m, 3H)

¹³C NMR (100MHz)

141.4 (C)
140.4 (C)
138.0 (C)
135.3 (C)
135.3 (C)
134.1 (CH)
127.7 (CH)
127.3 (CH)
126.8 (CH)
126.3 (CH)
125.5 (CH)
119.8 (CH)
119.7 (CH)
119.2 (CH)
118.5 (C)
66.8 (CH₂)
55.4 (C)
51.1 (CH₃)
38.9 (CH₂)
38.4 (CH₂)

32.8 (CH₂)22.3 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₂₂H₂₂O₂ 318.1620. Found: 318.1619.

(7) (+) -1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3.3.0] -2-オキサオクタン¹の合成

出発原料として、(+)-1-メトキシ-5-ホルミルビシクロ [3.3.0] -2-オキサオクタン ([α]_D²⁵ = +90.5、c 2.02、CHCl₃) を用いた以外は、上記と同様にして、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3.3.0] -2-オキサオクタン ([α]_D²⁵ = +42.1、c 0.918、CHCl₃) を合成した。

(8) (±) -5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3.3.0] -2-オキサー1-オクテン¹の合成

(±) -1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3.3.0] -2-オキサオクタン 2.0 g (6.29ミリモル) のクロロホルム (50 mL) 溶液に塩化アセチル 4.47 mL (62.9ミリモル) を加え、室温で24時間攪拌した。得られた反応混合物は、湿気が入らないように注意を払いながら、減圧下で濃縮し、クロロホルム、過剰の塩化アセチル、生成した酢酸メチルを留去した。得られた残渣を塩化メチレン 30 mL で希釈したのち、トリエチルアミン 8.7 mL (62.9ミリモル) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に滴下し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物を激しく攪拌している5モル/L水酸化ナトリウム水溶液 100 mL (0.5モル) に注いだのち、エーテル 150 mL ずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて水で洗浄し、炭酸カリウム上で乾燥したのち、減圧下に濃縮した。得られた固体状の残渣をヘキサン/酢酸エチル (体積比 5/1) を用いて再結晶を行い、(±) -5-フルオレニリデンメチルビシクロ [3.3.0] -2-オキサー1-オクテン 1.51 g を得た。収率 84% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 191-192°C (Hexane/EtOAc)

FTIR (CHCl₃): 3055, 2971, 2850, 1604, 1446

¹H NMR (400 MHz)

7.64 (d, J = 6.8 Hz, 2H)

7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H)

7.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H)

7.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H)

7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H)

6.99 (s, 1H)

4.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1H)

4.32 (ddd, J = 11.6, 8.6, 5.2 Hz, 1H)

2.63 (ddd, J = 14.2, 8.8, 5.2 Hz, 1H)

2.47 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H)

2.44 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H)

2.36 (ddd, J = 14.2, 8.0, 2.8 Hz, 1H)

2.14 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H)

2.11 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H)

¹³C NMR (100 MHz)

168.2 (C)

140.9 (C)

138.7 (C)

138.2 (C)

137.0 (C)
 134.6 (C)
 134.1 (CH)
 127.8 (CH)
 127.5 (CH)
 126.7 (CH)
 126.3 (CH)
 125.6 (CH)
 119.7 (CH)
 119.5 (CH)
 119.1 (CH)
 89.2 (CH)
 76.4 (CH₂)
 55.4 (C)
 38.3 (CH₂)
 37.8 (CH₂)
 33.4 (CH₂)
 22.3 (CH₂)
 HRMS (EI) Calcd for C₂₁H₁₈O 286.1358. Found: 286.1338.

【0021】

実施例2

(1) (±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)ヒドロキシメチルビスクロ
 [3.3.0]-2-オキサオクタン¹の合成
 乾燥テトラヒドロフラン200mL中で、マグネシウム箔1.26g(52.5ミリモ
 ル)と4-ブロモビフェニル10.5g(45.0ミリモル)から調製した4-ビフェニ
 ルマグネシウムブロミドに、(±)-1-メトキシ-5-メトキシカルボニルビスクロ
 [3.3.0]-2-オキサオクタン3.0g(15ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン
 (50mL)溶液を0℃で滴下したのち、60℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合
 物に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、エーテル100mLずつを用いて3回抽出した。有
 機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得ら
 れた残渣をヘキサン/酢酸エチル(体積比10/1)を溶出液として、シリカゲルカラム
 クロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)
 ヒドロキシメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン6.07g(12.75
 ミリモル)を無色の結晶として得た。収率85%であった。以下に、得られた化合物の分
 析データを示す。

融点: 126-127°C (Hexane/EtOAc)

FT-IR (CHCl₃): 3355, 2960, 2830, 1634, 1447

¹H NMR (400MHz)

7.64 (t, J=8.8 Hz, 4H)
 7.59 (d, J=8.8 Hz, 4H)
 7.54 (s, 4H)
 7.46 (t, J=10.0 Hz, 4H)
 7.36 (t, J=10.0 Hz, 3H)
 6.32 (s, 1H)
 4.05 (td, J=10.8, 5.6 Hz, 1H)
 3.91 (dt, J=10.8, 10.0 Hz, 1H)
 3.44 (s, 3H)
 2.97 (ddd, J=16.0, 10.0, 5.6 Hz, 1H)

2. 80 (dt, $J=16.4, 11.2$ Hz, 1H)
 2. 24 (dt, $J=16.4, 10.8$ Hz, 1H)
 2. 02 (dd, $J=14.4, 11.2$, 1H)
 1. 96 (dd, $J=16.4, 12.4$ Hz, 1H)
 1. 62 (dd, $J=14.4, 10.8$ Hz, 1H)
 1. 35-1. 28 (m, 1H)
 1. 10 (dt, $J=14.4, 13.2$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz)

146. 3 (C)
 145. 6 (C)
 140. 7 (C)
 140. 5 (C)
 139. 1 (C)
 138. 9 (C)
 129. 1 (CH \times 2)
 128. 7 (CH \times 3)
 128. 7 (CH \times 3)
 127. 2 (CH \times 2)
 127. 2 (CH \times 2)
 127. 0 (CH \times 2)
 126. 9 (CH \times 2)
 126. 1 (CH \times 2)
 125. 5 (CH \times 2)
 120. 9 (C)
 82. 6 (C)
 66. 5 (CH $_2$)
 61. 9 (C)
 50. 5 (CH $_3$)
 38. 4 (CH $_2$)
 37. 2 (CH $_2$)
 32. 6 (CH $_2$)
 20. 9 (CH $_2$)

HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_3$ 476. 2351. Found: 476. 2354.

(2) (±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン¹の合成

(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)ヒドロキシメチルビシクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン 2. 38 g (5. 0ミリモル)の乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、液体アンモニア 30 mLを加えた。この溶液に-78℃でリチウム 175. 0 mg (25. 0ミリモル)を加えた。得られた深青色の溶液を-78℃で1時間攪拌したのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテル 200 mLずつを用いて3回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタンはこれ以上精製を行わず、次の反応にそのまま用いた。

(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-ビフェニル)メチルビシクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン¹の乾燥テトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、パラジウム10重量%を担持した活性炭 100 mgを加え、得られた懸濁液を、100 kPaの水素雰囲気下で24時間攪拌したのち、濾過した。分離された固体をエーテル 100 mLずつを用いて3回洗浄し、有機層を集めて減圧下に濃縮した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル(

体積比 10/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 1.67 g (3.1ミリモル) を無色の液体として得た。収率 62% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FT-IR (CHCl₃): 2923, 2850, 1510, 1447

¹H NMR (400MHz)

7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H)
7.80 (d, J=6.4 Hz, 1H)
7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H)
7.72 (d, J=6.4 Hz, 1H)
7.60 (s, 1H)
7.40 (t, J=6.4 Hz, 2H)
7.34 (t, J=7.6 Hz, 2H)
4.07 (td, J=8.0, 4.8 Hz, 1H)
3.93 (dt, J=8.0, 8.0 Hz, 1H)
3.51 (s, 3H)
2.64 (dt, J=12.0, 7.2 Hz, 1H)
2.48 (ddd, J=12.0, 7.2, 4.8 Hz, 1H)
2.45-2.23 (m, 3H)
1.85-1.72 (m, 3H)

¹³C NMR (100MHz)

146.3 (C)
145.6 (C)
140.7 (C)
140.5 (C)
139.1 (C)
138.9 (C)
129.1 (CH×2)
128.7 (CH×3)
128.7 (CH×3)
127.2 (CH×2)
127.2 (CH×2)
127.0 (CH×2)
126.9 (CH×2)
126.1 (CH×2)
125.5 (CH×2)
120.9 (C)
82.6 (C)
66.5 (CH₂)
61.9 (C)
50.5 (CH₃)
38.4 (CH₂)
37.2 (CH₂)
32.6 (CH₂)
20.9 (CH₂)

HRMS (EI) Calcd for C₃₃H₄₄O₂ 472.3341. Found: 476.3349.

【0022】

実施例 3

(1) (±)-4-ブromo-1-シクロペンテン-1-イルベンゼンの合成

ブチルリチウムの 2.6 モル/L 溶液 146 mL (0.38 モル) を、1,4-ジブロモベンゼン 88.5 g (0.38 モル) の乾燥テトラヒドロフラン (900 mL) 溶液に -78℃ で滴下し、1 時間攪拌したのち、さらにシクロペンタノン 33.6 g (0.4 モル) の乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を -78℃ 滴下した。この反応混合液を 12 時間かけて室温まで昇温し、2 モル/L 塩酸 210 mL (0.42 モル) を加えたのち、エーテル 300 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を集めて、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、淡黄色の液体を得た。この液体はこれ以上の精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

この淡黄色の液体のベンゼン (500 mL) 溶液に、4-トルエンスルホン酸一水和物 1.72 g (1 ミリモル) を加え、3.5 時間還流したのち、減圧下に濃縮した。得られた褐色の固形物を、ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼン 69.2 g (0.312 モル) を無色の結晶として得た。収率 82% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 94-95°C (再結晶溶媒: hexane)

FTIR (CHCl₃): 3053, 2953, 2843, 1902, 1619, 1585, 1486

¹H NMR (400 MHz)

7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H)

7.27 (d, J=8.4 Hz, 2H)

6.17 (s, 1H)

2.63-2.68 (m, 2H)

2.48-2.53 (m, 2H)

2.01 (td, J=14.8, 7.6 Hz, 2H)

¹³C NMR (100 MHz)

141.3 (C)

135.7 (C)

131.2 (CH x 2)

127.1 (CH x 2)

127.0 (CH)

120.5 (C)

33.5 (CH₂)

33.2 (CH₂)

23.4 (CH₂)

Anal. Calcd for C₁₁H₁₁Br: C, 59.22; H, 4.97. Found: C, 58.91; H, 4.94.

(2) (±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノンの合成

30 重量% 過酸化水素水 40 mL (352.7 ミリモル、比重 1.11) と 99 重量% 蟻酸水溶液 200 mL (5.25 モル、比重 1.22) を室温で混合し、40~45℃ で 30 分間攪拌した。得られた水溶液に、30~35℃ を維持できるように制御しながら (±)-4-ブロモ-1-シクロペンテン-1-イルベンゼン 65 g (0.29 モル) を添加し、添加終了後、30℃ で 4 時間攪拌した。20 kPa、45℃ で水分を留去したのち、水酸化ナトリウム水溶液をややアルカリ性になるまで加え、エーテル 300 mL ずつを用いて 3 回抽出した。有機層を集めて、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた淡黄色の液体を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 9/1) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノン 31.3 g (0.132 モル) を無色の液体として得た。収率 45% であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

FTIR (CHCl₃): 3029, 2966, 2876, 1899, 1741, 158

9, 1488, 1402

¹H NMR (400MHz)

7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H)

7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H)

3.26 (dd, J=11.4, 8.0 Hz, 1H)

2.51-2.42 (m, 2H)

2.31-2.21 (m, 1H)

2.18-2.10 (m, 1H)

2.08-2.00 (m, 1H)

1.95-1.85 (m, 1H)

¹³C NMR (100MHz)

217.0 (C)

137.1 (C)

131.5 (CH x 2)

129.7 (CH x 2)

120.7 (C)

54.6 (CH)

38.2 (CH₂)31.4 (CH₂)20.8 (CH₂)

(3) (±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-
オキサオクタン

の合成

(±)-2-(4-ブロモフェニル)シクロペンタノン 31 g (0.13 mol) と酢酸
2-ブロモエチル 26 g (0.156 mol) のベンゼン (300 mL) 溶液に、ヨウ化テ
トラブチルアンモニウム 5 g (13.5 mmol) を室温に加え、10分環撹拌した。得
られた懸濁液に 10.8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 60 mL (0.65 mol) を加
え、6時間還流したのち、室温まで放冷した。この反応混合物に、2 mol/L 塩酸 350
mL (0.70 mol) を加え、エーテル 250 mL ずつを用いて3回抽出した。有機層を
集めて、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮し、淡褐色
の液体を得た。この液体はこれ以上精製せず、次の反応に用いた。

得られた淡褐色の液体のメタノール (300 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸-
水和物 0.86 g (0.5 mmol) を室温に加え、得られた混合物を5時間還流した。
この反応液を濃縮して得られた淡褐色の液体を、ヘキサン/酢酸エチル (体積比 19/1
) を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メ
トキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 21
.1 g (71 mmol) を無色固体として得た。収率 55%であった。以下に、得られた
化合物の分析データを示す。

融点: 48-49°C (hexane)

FTIR (CHCl₃): 2955, 2829, 1489, 1316

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

7.41 (d, J=8.8 Hz, 2H)

7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H)

4.05 (t, J=7.2 Hz, 2H)

3.2 (s, 3H)

2.49-2.42 (m, 1H)

2.29-2.22 (m, 2H)

1.98-1.89 (m, 3H)

1.83-1.76 (m, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

143.4 (C)
 130.8 (CH_x2)
 129.1 (CH_x2)
 119.8 (C)
 118.1 (C)
 66.2 (CH₂)
 58.6 (C)
 50.9 (CH₃)
 40.3 (CH₂)
 38.1 (CH₂)
 34.3 (CH₂)
 21.4 (CH₂)

Anal. Calcd for C₁₄H₁₇BrO₂: C, 56.58; H, 5.77

. Found: C, 56.43; H, 5.67.

(4) (±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン¹の合成

(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 2.0 g (6.53ミリモル)と9-フェナンスリルボロン酸 1.9 g (8.49ミリモル)のn-プロパノール(25mL)溶液に、酢酸パラジウム(II) 0.015 g (0.065ミリモル)とトリフェニルホスフィン 0.052 g (0.198ミリモル)を逐次加え、室温で30分撹拌した。得られた反応混合物に、2モル/L炭酸ナトリウム水溶液 8mL (9.43ミリモル)を加え、5時間還流した。得られた反応液に水を加え、エーテル 50mLずつを用いて3回抽出した。有機層を集め、水、飽和食塩水を加え、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮して淡褐色の固体を得た。この固体をヘキサン/酢酸エチル(体積比9/1)を溶出液として、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン 2.0 g (4.96ミリモル)を無色固体として得た。収率76%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 144-145°C (酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR (CHCl₃): 2950, 2881, 2828, 2244, 1610, 1510, 1492, 1450, 1317

¹H NMR (400MHz)

8.76 (d, J=8.0Hz, 1H)
 8.70 (d, J=8.0Hz, 1H)
 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H)
 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H)
 7.68-7.57 (m, 4H)
 7.54-7.47 (m, 5H)
 4.16-4.07 (m, 2H)
 3.29 (s, 3H)
 2.64-2.57 (m, 1H)
 2.39-2.28 (m, 2H)
 2.15-2.00 (m, 3H)
 1.92-1.82 (m, 2H)

¹³C NMR (100MHz)

143.5 (C)
 138.6 (C)
 138.1 (C)

131.6 (C)
 131.1 (C)
 130.6 (C)
 129.8 (C)
 129.5 (CH_x2)
 128.6 (CH)
 127.5 (CH)
 127.2 (CH_x2)
 127.0 (CH)
 126.7 (CH)
 126.43 (CH)
 126.36 (CH_x2)
 122.8 (CH)
 122.5 (CH)
 118.4 (C)
 66.3 (CH₂)
 58.9 (C)
 51.0 (CH₃)
 40.7 (CH₂)
 38.2 (CH₂)
 34.4 (CH₂)
 21.5 (CH₂)

Anal. Calcd for C₂₈H₂₆O₂: C, 85.25; H, 6.64. Found: C, 85.60; H, 6.85.

【0023】

実施例4

(±)-1-メトキシ-5-(4-(1-ピレニル)フェニル)ビスクロ[3.3.0] -2-オキサオクタン¹の合成

9-フェナンスリルボロン酸の代わりに1-ピレニルボロン酸を用い、実施例3と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-(4-(1-ピレニル)フェニル)ビスクロ[3.3.0] -2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

(±)-1-メトキシ-5-(4-(1-ピレニル)フェニル)ビスクロ[3.3.0] -2-オキサオクタン1.80g(4.30ミリモル)が無色固体として得られ、収率65%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 196-197°C (再結晶溶媒、ヘキサン/酢酸エチル)

FTIR (CHCl₃): 2955, 2828, 1917, 1796, 1601, 1584, 1520, 1499, 1402

¹H NMR (400MHz)

8.24 (d, J=9.2Hz, 1H)
 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H)
 8.14 (t, J=8.0Hz, 2H)
 8.05 (s, 2H)
 8.00-7.95 (m, 3H)
 7.57-7.52 (m, 4H)
 4.16-4.06 (m, 2H)
 3.30 (s, 3H)
 2.64-2.57 (m, 1H)
 2.38-2.28 (m, 2H)

2. 15-2. 00 (m, 3H)

1. 93-1. 81 (m, 2H)

^{13}C NMR (100MHz)

143. 4 (C)

138. 5 (C)

137. 8 (C)

131. 4 (C)

131. 0 (C)

130. 4 (C)

130. 0 (CH x 2)

128. 4 (C)

127. 6 (CH)

127. 4 (CH)

127. 28 (CH x 3)

127. 26 (CH)

127. 24 (C)

125. 9 (CH)

125. 5 (CH)

124. 95 (CH)

124. 9 (C)

124. 7 (CH)

124. 6 (CH)

118. 4 (C)

66. 3 (CH₂)

58. 9 (C)

51. 0 (CH₃)

40. 7 (CH₂)

38. 2 (CH₂)

34. 4 (CH₂)

21. 5 (CH₂)

Anal. Calcd for C₃₀H₂₆O₂: C, 86. 09; H, 6. 26. Found: C, 85. 93; H, 6. 37.

【0024】

実施例5

(±)-1-メトキシ-5-(4-(5-アセナフテニル)フェニル)ビスクロ[3. 0]-2-オキサオクタン¹の合成

9-フェナンスリルボロン酸の代わりに5-アセナフテニルボロン酸を用い、実施例3と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-(4-(5-アセナフテニル)フェニル)ビスクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

(±)-1-メトキシ-5-(4-(5-アセナフテニル)フェニル)ビスクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン1. 84g(4. 97ミリモル)が無色固体として得られ、収率74%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 155-156°C (酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR (CHCl₃): 3027, 2948, 2880, 2829, 1605, 1515, 1495, 1447, 1426, 1366

^1H NMR (400MHz)

7. 76 (d, J=8. 0Hz, 1H)

7. 52-7. 47 (m, 4H)

7. 41 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)
7. 40 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)
7. 31 (d, $J=12.4$ Hz, 1H)
7. 30 (d, $J=12.4$ Hz, 1H)
4. 15-4. 06 (m, 2H)
3. 41 (s, 4H)
3. 27 (s, 3H)
2. 62-2. 55 (m, 1H)
2. 37-2. 27 (m, 2H)
2. 13-1. 98 (m, 3H)
1. 94-1. 80 (m, 2H)
 ^{13}C NMR (100 MHz)

146. 0 (C)
145. 3 (C)
143. 1 (C)
139. 5 (C)
137. 4 (C)
135. 4 (C)
129. 7 (C)
129. 1 (CH x 2)
128. 5 (CH)
127. 8 (CH)
127. 2 (CH x 2)
121. 0 (C)
119. 1 (CH)
118. 4 (CH)
66. 2 (CH₂)
58. 8 (C)
50. 9 (CH₃)
40. 7 (CH₂)
38. 1 (CH₂)
34. 4 (CH₂)
30. 6 (CH₂)
30. 1 (CH₂)
21. 5 (CH₂)

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 84. 29; H, 7. 07. F
ound: C, 84. 56; H, 7. 21.

【0025】

実施例 6

(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-アンスリル)フェニル)ビスクロ[3. 3.
0]-2-オキサオクタン¹の合成

9-フェナンスリルボロン酸の代わりに9-アンスリルボロン酸を用い、実施例3と同様に、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-アンスリル)フェニル)ビスクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタンを合成した。シリカゲルクロマトグラフィーの溶出液としては、ヘキサン/酢酸エチル(体積比19/1)を用いた。

(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-アンスリル)フェニル)ビスクロ[3. 3. 0]-2-オキサオクタン 0. 97 g (2. 40 mmol) が無色固体として得られ、収率37%であった。以下に、得られた化合物の分析データを示す。

融点: 225-226°C (酢酸エチル/ヘキサン)

FTIR (CHCl₃): 3048, 2971, 2886, 2830, 1815, 162

1, 1514, 1441, 1412, 1362, 1319

^1H NMR (400MHz)

8.48 (s, 1H)
8.03 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H)
7.73 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H)
7.58 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H)
7.45 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H)
7.37 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H)
7.34 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H)
4.21-4.11 (m, 2H)
3.32 (s, 3H)
2.71-2.63 (m, 1H)
2.46-2.40 (m, 1H)
2.38-2.31 (m, 1H)
2.22-2.04 (m, 3H)
2.00-1.85 (m, 2H)

^{13}C NMR (100MHz)

143.7 (C)
137.0 (C)
135.9 (C)
131.4 (C x 2)
130.7 (CH x 2)
130.3 (C x 2)
128.2 (CH x 2)
127.2 (CH x 2)
127.0 (CH x 2)
126.4 (CH)
125.1 (CH x 2)
125.0 (CH x 2)
118.5 (C)
66.4 (CH₂)
59.0 (C)
51.0 (CH₃)
41.1 (CH₂)
38.2 (CH₂)
34.7 (CH₂)
21.6 (CH₂)

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 85.25; H, 6.64. Found: C, 85.20; H, 6.77.

【0026】

実施例7

実施例1で得られた(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを光学分割剤として用いて、2-ヘプタノールのラセミ体の光学分割を行った。

還流冷却管を備えた反応容器に、トルエン36.8重量部、ラセミ体の2-ヘプタノール1.16重量部及びモレキュラーシーブ5A3.68重量部を仕込み、還流冷却管にメタノールを吸着するモレキュラーシーブ4A72.8重量部を充填した。室温で(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビスクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部を添加し、加熱して還流下に7時間反応させた。

反応終了後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、黄色油状の(R)-1-(

出証特2005-3026803

1-メチルヘキシルオキシ)-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(S)-1-(1-メチルヘキシルオキシ)-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンのジアステレオマー混合物を得た。

このジアステレオマー混合物を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー用プレート[メルク社製、Kieselgel 60 F256 シリカゲル TLC プレート]を用い、ヘキサン/トルエン(体積比1/1)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより分離した。移動率の差 ΔR_f は、0.111であった。

実施例 8~10

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、2-オクタノール、2-ウンデカノール又は2-ペンタデカノールのラセミ体を用い、実施例7と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただし、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、2-オクタノール0.136、2-ウンデカノール0.146、2-ペンタデカノール0.156であった。

実施例 11~12

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-(2-ナフチル)ヘキサノール又は1-(2-ナフチル)デカノールのラセミ体を用い、実施例7と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応してジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただし、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、1-(2-ナフチル)ヘキサノール0.108、1-(2-ナフチル)デカノール0.136であった。

実施例 13~16

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-フェニルヘキサノール、1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール、1-(2-フリル)ヘキサノール又は1-(2-ナフチル)ヘキサノールのラセミ体を用い、実施例7と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。ただし、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン3.18重量部と等しいモル数のラセミ体を仕込んで反応させた。

移動率の差 ΔR_f は、1-フェニルヘキサノール0.106、1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール0.133、1-(2-フリル)ヘキサノール0.125、1-(2-ナフチル)ヘキサノール0.108であった。

実施例 17

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、乳酸エチルのラセミ体1.18重量部を用い、実施例7と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、ヘキサン/酢酸エチル(体積比5/1)を展開溶媒とする薄層クロマトグラフィーにより分離した。

移動率の差 ΔR_f は、0.102であった。

実施例 18

2-ヘプタノールのラセミ体の代わりに、1-ビニルペンタノールのラセミ体1.14重量部を用い、実施例7と同様にして、ラセミ体と(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンを反応させてジアステレオマー混合物を合成し、薄層クロマトグラフィーにより分離した。

移動率の差 ΔR_f は、0.156であった。

実施例 7～18 の結果を、第 1 表に示す。

【0027】

【表 1】

第 1 表	光学分割剤	ラセミ体	ΔR_f
実施例 7	(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチル ピシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン	2-ヘプタノール	0.111
実施例 8		2-オクタノール	0.136
実施例 9		2-ウンデカノール	0.146
実施例 10		2-ペンタデカノール	0.156
実施例 11		1-(2-ナフチル)ヘキサノール	0.108
実施例 12		1-(2-ナフチル)デカノール	0.136
実施例 13		1-フェニルヘキサノール	0.106
実施例 14		1-(2-フルオロフェニル)ヘキサノール	0.133
実施例 15		1-(2-フリル)ヘキサノール	0.125
実施例 16		1-(2-ナフチル)ヘキサノール	0.108
実施例 17		乳酸エチル	0.102
実施例 18		1-ビニルペンタノール	0.156

【0028】

第 1 表に見られるように、(+)-1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルピシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンとラセミ体のアルコールから得られるジアステレ

オマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔR_f が大きく、(+) - 1-メトキシ-5-フルオレニリデンメチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンが光学分割剤として優れた性能を有することが分かる。

実施例19

実施例2で得られた(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマーについて、光学分割を行った。

還流冷却管を備えた反応容器に、トルエン36.8重量部、(R)-2-オクタノール1.30重量部及びモレキュラーシーブ5A3.68重量部を仕込み、還流冷却管にメタノールを吸着するモレキュラーシーブ4A72.8重量部を充填した。室温で(±)-1-メトキシ-5-ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチルビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタン4.72重量部を添加し、加熱して還流下に7時間反応させ、ジアステレオマー混合物を得た。

このジアステレオマー混合物を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー用プレート[メルク社製、Kieselgel 60F256シリカゲルTLCプレート]を用い、ヘキサン/トルエン(体積比1/1)を展開溶媒として、薄層クロマトグラフィーにより分離した。移動率の差 ΔR_f は、0.102であった。

実施例20

実施例19と同様にして、実施例3で得られた(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、3.94重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン(体積比1/2)を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0.121であった。

実施例21~22

実施例19と同様にして、実施例3で得られた(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-ヘプタノール又は(R)-1-シクロペンチルエタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は3.94重量部とし、これと等しいモル数の(R)-2-ヘプタノール又は(R)-1-シクロペンチルエタノールを仕込んだ。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン(体積比1/4)を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、(R)-2-ヘプタノール0.115、(R)-1-シクロペンチルエタノール0.121であった。

実施例23

実施例19と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-(3-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(3-(9-フェナンスリル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、3.94重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0.123であった。

実施例24

実施例19と同様にして、実施例4で得られた(±)-1-メトキシ-5-(4-(1-ピレニル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(1-ピレニル)フェニル)ビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンの添加量は、4.18重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0.113であった。

実施例 25

実施例 19 と同様にして、実施例 5 で得られた (±)-1-メトキシ-5-(4-(5-アセナフテニル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(5-アセナフテニル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンの添加量は、3. 70 重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン (体積比 5/4) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0. 083 であった。

実施例 26

実施例 19 と同様にして、実施例 6 で得られた (±)-1-メトキシ-5-(4-(9-アンスリル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-アンスリル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンの添加量は、3. 94 重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン (体積比 5/4) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0. 110 であった。

実施例 27

実施例 19 と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フルオレニル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-(9-フルオレニル)フェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンの添加量は、3. 82 重量部とした。また、展開溶媒として、ヘキサン/トルエン (体積比 1/4) を用いた。

移動率の差 ΔR_f は、0. 119 であった。

実施例 28

実施例 19 と同様にして、(±)-1-メトキシ-5-(2-ナフチル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(2-ナフチル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンの添加量は、2. 68 重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0. 119 であった。

比較例 1

実施例 19 と同様にして、実施例 3 で中間体として得られた (±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンと (R)-2-オクタノールの反応により得られるジアステレオマー混合物について、光学分割を行った。ただし、(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル)ビスクロ [3. 3. 0]-2-オキサオクタンの添加量は、2. 97 重量部とした。

移動率の差 ΔR_f は、0. 025 であった。

実施例 19 ~ 28 及び比較例 1 の結果を、第 2 表に示す。

【0029】

【表 2】

第2表

	5-位置の置換基	(R)体	ΔRf
実施例 19	ビス(4-シクロヘキシルフェニル)メチル	2-オクタノール	0.102
実施例 20	4-(9-フェナンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.121
実施例 21	4-(9-フェナンスリル)フェニル	2-ヘプタノール	0.115
実施例 22	4-(9-フェナンスリル)フェニル	1-シクロペンチルエタノール	0.121
実施例 23	3-(9-フェナンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.123
実施例 24	4-(1-ピレニル)フェニル	2-オクタノール	0.113
実施例 25	4-(5-アセナフチニル)フェニル	2-オクタノール	0.083
実施例 26	4-(9-アンスリル)フェニル	2-オクタノール	0.110
実施例 27	4-(9-フルオレニル)フェニル	2-オクタノール	0.119
実施例 28	2-ナフチル	2-オクタノール	0.119
比較例 1	4-プロモフェニル	2-オクタノール	0.025

【0030】

第2表に見られるように、5-位置に縮合炭化水素基又は環状構造を3個以上有する基を有する(±)-1-メトキシビシクロ[3.3.0]-2-オキサオクタンと(R)体のアルコールから得られるジアステレオマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔRf が大きく、該(±)-1-メトキシビシクロ[3.3.0]-2-オキ

サオクタンを (+) 体と (-) 体に分割したときは、それらが優れた性能を有する光学分割剤となり得ることが分かる。

これに対して、5-位置の置換基が4-ブロモフェニル基である (±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンと (R) 体のアルコールから得られるジアステレオマー混合物は、薄層クロマトグラフィーにおいて移動率の差 ΔR_f が小さく、(±)-1-メトキシ-5-(4-ブロモフェニル) ビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンを (+) 体と (-) 体に分割しても、良好な性能を有する光学分割剤とはなり得ないと考えられる。

【産業上の利用可能性】

【0031】

本発明の光学分割剤及び光学活性体の製造方法によれば、一般式 [1] で表される1-アルコキシビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン、一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [3] で表されるビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサ-1-オクテンと活性水素を有する光学活性体混合物の反応により得られるジアステレオマー混合物の分離性が良好なので、分離したジアステレオマーを分解することにより、光学純度が極めて高い光学活性体を得ることができる。ジアステレオマーの分解により生成する一般式 [1] で表される1-アルコキシビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン又は一般式 [2] で表される1-ヒドロキシビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタンは、光学分割剤として繰り返し使用することができる。

【書類名】要約書

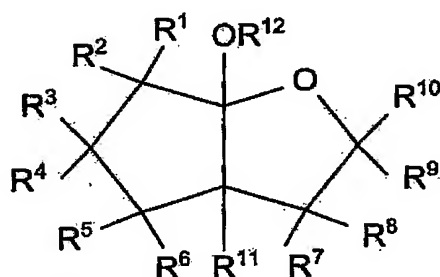
【要約】

【課題】光学純度が極めて高く、有用な光学活性体を効率よく製造することができる光学分割剤及び光学活性体の製造方法、並びに、フルオレン構造を有する置換基を有し、光学分割剤として有用な新規な化合物を提供する。

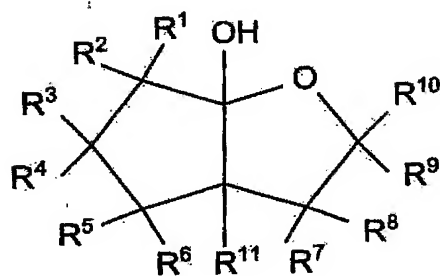
【解決手段】

一般式 [1] ~ [3] で表されるビシクロ [3. 3. 0] -2-オキサオクタン誘導体からなる光学分割剤、該光学分割剤と活性水素を有する光学活性体混合物とを反応させて、ジアステレオマー混合物とし、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち分解して、(R) 光学活性体又は (S) 光学活性体とする光学活性体の製造方法、及び、 R^{11} がフルオレニルメチル基、フルオレニリデンメチル基、ビス (4-シクロヘキシルフェニル) メチル基、4-(9-フェナンスリル) フェニル基、4-(1-ピレニル) フェニル基、4-(5-アセナフテニル) フェニル基又は 4-(9-アンスリル) フェニル基である化合物。

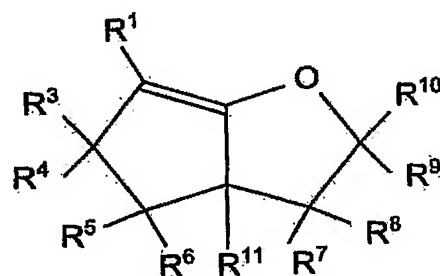
【化1】



...[1]



...[2]



...[3]

【選択図】なし

特願 2 0 0 4 - 0 7 7 1 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 9 1 1 7]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日
新規登録
東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 1 号
日本ゼオン株式会社